

Über den derzeitigen Stand der Sanierung

von

Salmonellen - Dauerausscheiden.

vorgelegt von

Károly Toth

1972

Aus der Staatlichen Kur - und Spezialklinik
für Erkrankungen der Atmungsorgane, Bad Ems
(Direktor Professor Dr.med. K.Ph. Bopp)
und der Inneren Abteilung des St. Antonius -
Krankenhauses, Wissen/Sieg
(Chefarzt: Dr. med. Josef Schröder)

Über den derzeitigen Stand der Sanierung

von

Salmonellen - Dauerausscheidern.

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medi-
zinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz.

vorgelegt von

Károly Toth
aus Nötincs/Ungarn

Mainz 1971

Dekan: Professor Dr. A. Mayet
Referent: Professor Dr. K. Ph. Bopp
Korreferent: Professor Dr. P. Schölmerich

Tag der mündlichen Prüfung: 2.5.1972



gesamtherstellung
ditters bürodienst
mainz

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeiner Teil	Seite 1 - 4
II.	Einleitung zur Arbeit	Seite 5 - 25
III.	Einleitung zum ersten Abschnitt	Seite 26 - 35

Herrn Dr. med. J. Schröder,

Wissen/Sieg,

in Dankbarkeit und Verehrung

IV.	Einleitung zum zweiten Abschnitt	Seite 36 - 45
V.	Einleitung zum dritten Abschnitt	Seite 46 - 55
VI.	Einleitung zum vierten Abschnitt	Seite 56 - 65
VII.	Einleitung zum fünften Abschnitt	Seite 66 - 75
VIII.	Einleitung zum sechsten Abschnitt	Seite 76 - 85
IX.	Einleitung zum siebten Abschnitt	Seite 86 - 95

Inhaltsverzeichnis

I.	Allgemeiner Teil	Seite 1 - 4
II.	Sanierung mit Antibiotika	Seite 5 - 23
III.	Sanierung mittels kombinierter chirurgisch-antibiotischer Behandlung	Seite 24 - 26
IV.	Sanierung mittels oraler Immu- nisierung	Seite 27 - 30
	Tabelle	
V.	Eigene Fälle	Seite 31 - 36
VI.	Kritische Wertung	Seite 37 - 48
VII.	Zusammenfassung	Seite 49 - 50
VIII.	Lebenslauf	
IX.	Literaturverzeichnis	

I. Allgemeiner Teil

Die Salmonellosen nehmen unter den bakteriellbedingten Infektionskrankheiten auch heute noch einen wichtigen Platz ein. Ihre Erreger, die Salmonellen, sind gramnegative, in der Regel bewegliche, geißeltragende, sporenlose Stäbchen. Zu ihnen gehören die Erreger des Typhus abdominalis, Paratyphus-A, B, C, sowie zahlreiche bereits etwa tausend andere Salmonellentypen.

Infektionsquelle für Typhus, Paratyphus-A, C und K (*Salmonella sendai*), deren Erreger sich nur im Darm von Menschen finden, also standortgebunden sind, sind ausschließlich infizierte Menschen. (Kranke oder Bazillenausscheider), für Paratyphus-B und die Enteritiden auch infizierte Tiere.

Eine besondere Gefahr für ihre Umgebung sind jene Personen, die auch nach der Rekonvaleszenz noch Salmonellen mit Stuhl und Urin dauernd ausscheiden. Nach den amtlichen Seuchenvorschriften ist bei Typhus und Paratyphus von chronischem Ausscheidertum der Bazillen dann zu sprechen, wenn die Ausscheidung länger als 10 Wochen nach der Krankheit anhält. Knothe bezeichnet als chronische Ausscheider die

Personen, die nach überstandener Typhus - bzw. Paratyphus- Krankheit länger als 6 Monate Bakterien ausscheiden.

Nach den neueren Angaben von Vogelsang werden 3,3 % Typhus - und 1,9 % Paratyphus-B -Rekonvaleszenten chronische Dauerausscheider. Der Hundertsatz von Typhus - Bazillen- Ausscheidern in einer nicht durchseuchten Bevölkerung wird mit 0,1 - 5,1 beziffert. In Endemiegebieten liegt die Zahl höher und zwar bis zu 10 %.

Bei der Mehrzahl der Ausscheider haben sich die Erreger oft in der Gallenblase und den Gallengängen angesiedelt. Die Ausscheidung erfolgt in den Faekalien. Etwa 7 % aller Ausscheider beherbergen die Erreger in Nieren und ableitenden Harnwegen; sie sind reine Urinausscheider. Bei Paratyphus - C scheinen solche Urinausscheider besonders häufig vorzukommen (Bader). Dabei werden stets hohe Keimzahlen, bis zu 80 Millionen in 1 ml, angetroffen. Andere Ausscheidungsmöglichkeiten, etwa in Sputum oder Sekreten, wie bei chronischer Osteomyelitis typhosa, werden selten angegeben.

In der Bundesrepublik Deutschland sind heute etwa 10 000 Salmonellen-Dauerausscheider bekannt, ihre wirkliche Zahl dürfte jedoch bedeutend höher liegen.

Die Ausscheidung erfolgt nicht immer kontinuierlich, oft auch in Intervallen mit Pausen bis zu 1 Jahr. Daher unterscheidet man

1. kontinuierliche,
2. periodische oder intermittierende, und
3. Spätausscheider, die erst nach Jahren zu Ausscheidern werden.

Etwa 80 - 85 % der Salmonellen-Dauerausscheider sind Frauen, sehr wahrscheinlich wegen ihrer besonderen Disposition zu Erkrankungen der Gallenwege. Ein klassisches Beispiel für die ständige Infektionsgefährdung der Umgebung ist die sogenannte Typhus Marry, eine Köchin, die in New York und Umgebung nach Überstehen eines Typhus im Verlauf von 5 Jahren (1902 - 1907) in 6 Familien 26 Krankheitsfälle verursacht hat.

Die immer wieder auftretenden Salmonellosen in psychiatrischen Anstalten sind fast regelmässig auf unbekannte Dauerausscheider zurückzuführen. Corwin nimmt an, daß 90 % der epideminologisch aufklärten Salmonellosen auf Infektion durch Dauerausscheider zurückgehen. Solange es Salmonellen-Dauerausscheider gibt, wird man stets mit erneuten Erkrankungen und damit auch mit neuen Dauerausscheidern rechnen müssen. Dauerausscheider haben aber auch selbst ein hartes Los; sie sind häufig zum Berufswechsel gezwungen, fühlen sich oft von ihrer Umgebung ausgeschlossen und leben in ständiger Angst diese infizieren zu können. Dieses Los hat gelegentlich zu Suicidversuchen geführt.

Die gravierende epidemiologische Bedeutung der Dauerausscheider für die Ausbreitung der Salmonellosen erfordert zwingend, Salmonellen- Dauerausscheider als Infektionsquelle auszuschalten oder zu sanieren. Nach Bamberg gelingt die Ausschaltung fast immer, wenn 3 Regeln beachtet werden.

Dauerausscheider sind

1. von jeder Tätigkeit in Lebensmittelgeschäften oder -betrieben auszu-schließen,
2. eingehend über die Gefahren des Dauerausscheidertums aufzuklären, und
3. zu einer laufenden sorgfältigen Desinfektion anzuhalten.

Die bessere Lösung wäre je - doch zweifellos die Sanierung der Dauerausscheider. Mit dieser schwierigen Aufgabe befaßt man sich bereits seit Jahrzehnten.

II. Sanierung mit Antibiotica

1947 wurde von Paul Burgholder, Yale-Universität, aus einer Streptomyces-Art Streptomyces venezuelae) der Bodenprobe „65“ von El. Valle (Karacas) Chloramphenicol isoliert. Die ersten klinischen Erfahrungen wurden bei einer Fleckfieberepidemie in Bolivien und Malaya und zufällig bei Typhuskranken gemacht. Der Wirkungsbe- reich des Chloramphenicols erstreckt sich auf gram-negative Bakterien, gram-positive und gram-negative Kokken, gram-positive Bak- terien sowie Sporen -Bazillen. Aktinomyceten Spirochaeten, sowie Leptospiren, Rickettsien und Gruppen der „großen Viren“. Chloramphe- nicol zeigte in vitro eine deutliche Hemm- wirkung gegen alle Keime der Salmonellen- gruppe. Die Wirkungsintensität gegenüber den meisten Bakterien, die auffallend einheit- lich ist, liegt im Bereich von 1 - 10 Gam- ma/ml.

Chloramphenicol wirkt im thera- peutisch erreichbarem Bereich bakteriosta- tisch. Darunter versteht man eine Hemmung der Vermehrung von Keimen nach unterschied- licher Latenzperiode. Eine langsame bakteri- cide Wirkung konnte nur in vitro bei eini- gen wenigen Keimen beobachtet werden (Shigel- len sowie apathogene Sporenbildner). Frühere Auffassungen, die dem Chloramphenicol eine baktericide Wirkung zusprachen, wurden 1951

- 6 -

auch durch Klose und Knothe widerlegt. Chloramphenicol hemmt die Proteinsynthese der Bakterien,; es blockiert die Übertragung von aktivierten Aminosäuren der Aminoacylt - RNS auf das Ribosom.

Nach oraler Gabe wird Chloramphenicol rasch und über 90 % vom Dünn - darm resorbiert. Etwa 3 % der Dosis, davon 5 % in aktiver Form, wird mit der Galle ausgeschieden. Die Konzentration von freien Chloramphenicol in der Galle beträgt etwa 20 - 50 % des jeweiligen Serumwertes.

Chloramphenicol wurde 1948 durch Woodward und Smadel in die Therapie der Salmonellosen eingeführt und hat sich seitdem so bewährt, daß heute jeder dieser Erkrankungen mit Chloramphenicol behandelt wird. Die allgemeinen Erwartungen, die auf diese Substanz als Prophylaktikum und als Sanierungsmittel von Salmonellen - Dauerausscheidern gesetzt wurden, haben sich jedoch nicht erfüllt. Die meisten Literaturangaben stimmen darin überein, daß bei Dauerausscheidern nur eine bakteriostatische Hemmwirkung der Salmonellen erzielt wird. Auch hohe Dosen von 3 - 5 g/ Die sowie protahierte Gaben von 1,5 - 2 g/ Die über 3 - 4 Wochen brachten keinen Erfolg. Darüber hinaus wurden sogar bei Behandlung akuter Salmonellosen mit Chloramphenicol häufiger Recidive und eine höhere Dauerausscheiderquote beobachtet. Die Ursache der häufigeren Recidive, die von Münnich, Gayer und Freund mit 33 % bei

Chloramphenicol-Behandelten gegenüber 14,1 % bei nicht mit Chloramphenicol-Behandelten angegeben werden, wird von den meisten Autoren auf eine ungenügende Dosierung von Chloramphenicol zurückgeführt. Notwendig ist eine genügend hohe und langdauernde Behandlung über die Entfieberung hinaus. So sahen Gayer und Freud bei fortlaufender Therapie mit Chloramphenicol bis zum 10. Tage nach der Entfieberung keine Recidive.

Die Gesamtdosis scheint bei der Verhinderung von Recidiven ebenfalls eine Rolle zu spielen. Die von Gayer und Freud verabfolgte Gesamtdosis von 20 g konnte die Recidivhäufigkeit auf 18,2 % senken, auf eine Zahl, die in der Nähe der unspezifisch, also ohne Chloramphenicol Behandelten lag (14,1 %). O'Connor wertete 1958 insgesamt 1 413 Typhuserkrankungen aus. Bei unspezifischer Behandlung betrug die Recidivrate 5,8 %, bei einer Chloramphenicoldosis unter 30 g: 21,9 %, und bei einer Dosis über 30 g, mit Behandlungsbeginn vor dem 15. Krankheitstag: 21,5 %.

Münnich konnte auf Grund seiner Untersuchungen feststellen, daß bei den unspezifisch Behandelten 7,6 % Recidive und 1 % Dauerausscheider auftraten. Dagegen fanden sich bei den mit Chloramphenicol Behandelten 22 % Recidive und 18 % Dauerausscheider. Außerdem konnte er feststellen, daß von den nicht recidivierten Krankheitsfällen nur 3 % Dauerausscheider wurden, von den Recidivfällen aber 14 %.

Wie die oben erwähnten Autoren sieht auch Münnich einen Zusammenhang zwischen Chloramphenicolbehandlung einerseits und Recidiv-bzw. Ausscheiderquote andererseits. Nach ihm liegt der geeignetste Zeitpunkt für den Beginn der Chloramphenicolbehandlung akuter Salmonellosen am 8. - 10 Tag; dann beobachtete er die wenigsten Recidive.

Sanierungsversuche mit Chloramphenicol wurden von mehreren Autoren vorgenommen. Humbert berichtet über 31 Salmonellen-Dauerausscheider, denen eine Dosis von 2 - 4 g/ die verabreicht wurde. Eine echte Sanierung konnte er in keinem Falle erreichen. Ebenfalls berichten Gayer und Freud über einen Sanierungsversuch mit Chloramphenicol bei 13 Salmonellen-Ausscheidern; auch sie konnten eine echte Sanierung nicht erzielen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, daß alle Autoren Chloramphenicol zur Sanierung von Salmonellen-Dauerausscheidern für ungeeignet halten. Sie sind ferner darin einig, daß Chloramphenicol das Mittel der Wahl in der Behandlung akuter Salmonellosen ist, daß es aber die Recidivquote und damit auch die Quote der Dauerausscheider, selbst auch bei ausreichender Dosierung, erhöht; zwischen Häufigkeit der Recidive und des Dauerausscheiderztums bestehen Zusammenhänge.

Andere Autoren versuchten die Sanierung mit anderen bakteriostatisch wirkenden Substanzen. Humbert berichtet

über Sanierungsversuche bei Tetracyklinen; eine Sanierung konnte er jedoch nicht erreichen. Bettag, Kloter und Wroblewski versuchten es mit einer hochdosierten Kanamycin-Behandlung bei 30 Salmonellen-Dauerausscheidern. Nach Absetzen des Kanamycins am 10. - 12.Tag lagen jedoch wieder positive Stuhlbefunde vor. Gelegentliche Erfolge mit verschiedenen Mitteln wie auch mit Kanamycin werden von den meisten Autoren als unbedeutend bewertet, da die Sanierungsquote zu niedrig liegt, um weitere Versuche empfehlen zu können.

Da diese Mittel bakteriostatisch wirken, blieb ihnen der Erfolg versagt. Hohe Dosen dieser Mittel, die eine gewisse baktericide Wirkung haben, können in der Praxis wegen ihrer Nebenwirkungen nicht erreicht werden. Bei gelegentlichen Sanierungserfolgen mit bakteriostatisch wirkenden Substanzen dürfte es sich in der Mehrzahl der Fälle wahrscheinlich nicht um echte Dauerausscheider gehandelt haben, könnte im Höchstfalle diesen Mitteln nur eine unterstützende Wirkung bei der Selbstsanierung des Gesamtorganismus zugeschrieben werden.

Die theoretische Voraussetzung für eine wirksame antibiotische Therapie bei Salmonellen-Dauerausscheidern liegt in der Vernichtung der Erreger in den Geweben. Nur solche Substanzen, die baktericid

wirken, das heißt, die Erreger vernichten, wie die Penicilline, kommen hier in Frage. Unter baktericider Wirkung versteht man also eine Keimabtötung ohne Schädigung der Zellen des Makroorganismus.

Die Dosierung muß so hoch sein, daß am Ort der gewünschten Wirkung baktericide Wirkstoffspiegel resultieren. Die Tatsache, daß die einzelnen Penicilline gegenüber einzelnen Bakteriengattungen unterschiedliche Hemmwirkung zeigen, ist für die Therapie bei Salmonellen-Dauerausscheidern von großer Bedeutung. Weder Penicillin K noch die neuen Präparate wie Phenethicillin, Propicillin, Oxacillin, sowie Methicillin üben einen ausreichenden baktericiden Einfluß auf Salmonellen aus. Dieser wird nur von Penicillin G und Ampicillin erreicht.

Die totale Baktericidie von Salmonellen liegt in vitro bei Penicillin-G einer Konzentration von 5 - 25 IE/ml, bei Ampicillin von 0,78 - 3,12 Gamma/ml.

Bereits im Anfang der Penicillinära versuchte man, hauptsächlich in England und Amerika, Dauerausscheider mit Penicillin zu sanieren. Diese Versuche scheiterten aber, da die Dosis zu niedrig gewählt wurde.

In Deutschland haben sich vor allem Klose, Knothe und Aschenbrenner sowie Humbert um die Sanierung von Salmonellen-Dauerausscheidern mit Penicillin verdient gemacht. Sie versuchten es sowohl rein medikamentös als auch auf chirurgisch-medikamentösem Weg.

Knothe empfiehlt vor dem Sanierungsversuch folgendes Vorgehen :

1. bakteriologische Diagnostik mit gleichzeitiger Feststellung der Ausscheidungsorgane und Ausscheidungsdauer,
2. Klinische Diagnostik, und zwar Funktionsdiagnostik der Gallenwege.(Duodenalsanierung und Cholecystographie).

Aus den Ergebnissen aus 1 und 2 ergeben sich die erforderlichen Maßnahmen :

- a konservative, das heißt medikamentöse (Häufigkeitserwartung kleiner als 10 %),
- b Chirurgisch plus antibiotisch(Häufigkeitserwartung größer als 90 %),

Die bakteriologische Untersuchung dient der Klärung des Erregertyps, des Ortes und der zeitlichen Abfolge der Ausscheidung.(Gallenblase, Darmkanal oder Niere). Die röntgenologische Untersuchung hat zu klären, ob ein Steinbefund oder eine sonstige Erkrankung der Gallenblase besteht. Je nach Ausfall dieser Voruntersuchung wird man zur Sanierung entweder rein antibiotische Therapie oder ein kombiniertes, chirurgisch-antibiotisches Verfahren anwenden.

Bei antibiotischem Vorgehen, das bei Darm-bzw. Urinausscheidern, sowie bei Gallenausscheidern mit funktionsfähiger Gallenblase ohne nachweisbarem Steinbe-

fund indiziert ist, empfiehlt Knothe eine hochdosierte Therapie mit Penicillin-G oder mit dem halbsynthetischen Penicillinderivat Ampicillin. Bei Verwendung von Penicillin-G sind tägliche Gaben von 12 - 17 Mega erforderlich.

Bei Ampicillin beträgt die Tagesdosis nach Knothe, Klose und Staack 4 - 6 g täglich.

Vor Beginn der Penicillin-Therapie ist eine Prüfung auf Penicillinüberempfindlichkeit erforderlich.

Zur Dosierung von Penicillin-G gibt Knothe folgendes Schem an :

8 h : 1,5 Mega Depot-Penicillin plus
2 Mega Penicillin-G i.M.
13 h: 3 Mega-Penicillin-G
18 h: 1 Mega Depot-Penicillin plus 2 Mega
Penicillin-G i.M.
21 h: 3 Mega Penicillin-G i.M.
2 h: 2 Mega Depot-Penicillin plus 2 Mega
Penicillin-G i.M.

So konnten Klose, Knothe und Staack 1956 zeigen, daß bei 18 chronischen Salmonellen- Dauerausscheidern, die mit Penicillindosen in Höhe von 11 - 16,9 Mega täglich über einen Zeitraum von 5 Tagen behandelt wurden, in 6 Fällen ein echter Erfolg erzielt wurde. Bei den übrigen 12 Ausscheidern versagte diese Therapie, obwohl bei ihnen klinisch und röntgenologisch keine sicheren Anhaltspunkte für eine Gallenblasenerkrankung gegeben waren.

1959 berichteten Jersild und Mitarbeiter (zitiert bei Knothe) über die Sanierungsergebnisse bei 8 Ausscheidern. Die Autoren führten für die Dauer von 3 Wochen eine Behandlung mit 4 - 6 Mega Penicillin-Natrium täglich durch. Die ermittelte Penicillin-empfindlichkeit der Salmonellen lag zwischen 2 und 10 I.E./ml. Während 4 Ausscheider saniert wurden - die Stuhluntersuchungen zeigten in einem Beobachtungszeitraum bis zu 18 Monaten ein negatives Ergebnis - war bei den 4 anderen Ausscheidern die Therapie erfolglos, da sie an einer Cholelithiasis litten.

Bremkamp und Holzknecht berichten über 80 Salmonellen-Dauerausscheider, von denen 15 konservativ mit 15 Mega Penicillin täglich nach vorheriger Testung behandelt wurden. Von den 15 konnten 7 saniert werden.

Eine weitere Erhöhung der täglichen Penicillindosen und ihre Gabe über 7 Tage hinaus bringen nach Knothe keine besseren Ergebnisse.

In den letzten Jahren wurden Sanierungsversuche bei Salmonellen-Dauerausscheidern in zunehmendem Masse mit Ampicillin vorgenommen. Ampicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, hat ein erweitertes Wirkungsspektrum gegenüber grampositiven sowie verschiedenen gramnegativen Keimen. Bei Penicillinase bildenden Keimarten ist es unwirksam. Andererseits ist es säurestabil und daher oral anwendbar. Bei dem 2 - 4 fachen der minimalen

Hemmkonzentration wirkt es baktericid. Ampicillin wird bei oraler Gabe gut, jedoch langsam resorbiert, Die Resorption ist bei Nüchterngabe nur unwesentlich besser als bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme. Die Halbwertszeiten sind im Vergleich zu den anderen Penicillinen deutlich verzögert, sie liegen bei 60 bis 120 Minuten. Bei 6-stündlicher Verabreichung von je 700 - 750 mg können kumulative Serumwerte beobachtet werden, Nach i.m. Gabe liegen die Serumwerte 2-3 mal höher, Spitzenwerte werden bereits nach $1/2$ - 1 Stunde erreicht. In der Galle wird Ampicillin konzentriert ausgeschieden(200 - 300 -fache Werte der Serum-Konzentration). Die über die Faeces ausgeschiedene Menge ist unbekannt. Die Ausscheidung im Urin setzt 2 - 3 Stunden nach oraler Gabe ein. Innerhalb von 24 Stunden werden 22 - 60 % der gegebenen Menge mit dem Urin eliminiert. Ampicillin soll in vitro eine stärkere Wirkung auf Salmonellen als alle anderen Antibiotica gezeigt haben.

Für seine Anwendung bei Sanierungsversuchen sprechen also

- a der baktericide Wirkungsmechanismus,
- b die hohe Serumkonzentration,
- c die hohe Konzentration in der Galle,
- d die leichte Ausscheidung durch die Nieren.

Die Applikation bei Sanierungsversuchen erfolgt auf oralem und parenteralem Wege. Naumann hat die Serum-Ampicillin-

Konzentration und die Nierenausscheidung nach parenteraler Anwendung untersucht. Er bestimmte die Serum-Konzentration nach Gaben von 500 mg Ampicillin i.m. und i.v. Im Gegensatz zur oralen Verabreichung, bei der eine breite Streuung beobachtet wurde, lagen hier die Einzelwerte innerhalb der ersten 6 Stunden dicht beisammen. Gegenüber einer Urinausscheidung von 28,5% in 24 Stunden nach oraler Ampicillingabe betrug die Urinausscheidung nach parenteraler Verabreichung 63,8 - 69,1 %. Münnich, Bekesi und Uri fanden Serumwerte nach 500 mg Ampicillin i.m. in der ersten Stunde von 41 mg/ml, nach 2 Stunden von 18 mg/ml, nach 6 Stunden von 1,5 mg/ml.

Bevor die optimale Dosis ermittelt war, wurde Ampicillin in niedrigen Dosen eingesetzt. So berichten Farid und Bassily über einen Sanierungsversuch bei 2 Dauerausscheidern (Urin) mit insgesamt 2 g Ampicillin pro Tag oral, aufgeteilt in 4 Dosen, über einen Zeitraum von 14 Tagen. Während der Behandlung wurde der Urin negativ. 4 Wochen nach Abschluß begann jedoch erneut die Erregerausscheidung im Urin.

Diese und andere Versuche ergaben, daß die kurzfristige Oralverabreichung von kleinen Ampicillindosen keine Sanierung der Dauerausscheider erbrachte. Von den meisten Autoren wurde daher eine höhere Dosis über einen längeren Zeitraum gegeben. Um die Serumkonzentration zu erhöhen, wurde Probenecid als Antidiureticum zusätzlich verabfolgt. Bekesi, Münnich und Uri untersuchten die Serumkonzentration

von Ampicillin bei zusätzlicher Gabe von Probenecid. Betrug die Konzentration bei 500 mg Ampicillin i.m. in der ersten Stunde 41 mg/ml, so lag sie nach gleichzeitiger Gabe von 0,5 g Probenecid per os bei 68 mg/ml in der ersten Stunde. In der 2. und 6. Stunde lagen die Serumkonzentrationen nach gleichzeitiger Probenecidgabe doppelt so hoch wie bei ausschließlicher Ampicillingabe.

Die nachfolgenden Sanierungsversuche wurden mit Ampicillindosen zwischen 4 - 9 g täglich per os oder parenteral vorgenommen. Die Behandlungsdauer bewegte sich zwischen 7 und 90 Tagen, Probenecid wurde nicht in jedem Falle eingesetzt. Whitby, I.M.E. berichtet über Sanierungsversuche bei 6 Dauerausscheidern (3 Urin- und 3 Stuhlausscheidern), die täglich 4 g Ampicillin per os, aufgeteilt in 4 Dosen, über 4 Wochen erhielten. Bei 3 Stuhl- und 2 Urinausscheidern konnte die Sanierung erreicht werden. Bei dem 1 Urinausscheider wurde der Urin auch nach 90 g Ampicillin nicht negativ.

Christie, A.B. führte die Ampicillinbehandlung mit 4 g täglich i.m. über 3 Monate durch und gab zusätzlich Probenecid oral. Von 8 Salmonellen-Dauerausscheidern konnte er 7 sanieren.

Walter, T. konnte von 12 Salmonellen-Dauerausscheidern 8 sanieren und zwar mit 6 g Ampicillin pro Tag, aufgeteilt auf 4 orale Einzelgaben. Die 4 Versager litten an einer Erkrankung der Gallenblase.

Münnich, Pekesi und Uri unternahmen Sanierungsversuche bei 11 Salmonellen-Dauerausscheidern mit 2 g Ampicillin i.m., aufgeteilt in 4 Dosen und 2 g Probenecid. Die Behandlung dauerte bis zu 6 Wochen. Von den 11 konnten 10 Dauerausscheider saniert werden. Der einzige Versager hatte in der Gallenblase mehrere Steine. Eine 11 tägige erneute Behandlung dieses Versagers mit dem gleichen Ampicillin - und Probeneciddosen, sowie mit gleichzeitiger Ultraschallbehandlung der Gallenblasengegend über 6 Tage blieb erfolglos.

Gourlay und Hall berichteten über eine 40 jährige Krankenschwester, die Stuhlausscheiderin war und die in einem Zeitraum von 33 Tagen insgesamt 99 g Ampicillin erhielt. Die Sanierung gelang, auch nach 6 Monaten war der Stuhl noch negativ.

Simon H.I., Miller, R.C. gaben bei 15 Ausscheidern je 130 g Ampicillin innerhalb von 30 Tagen. In 13 Fällen konnten sie eine Sanierung erzielen.

Knothe, H. versuchte es mit einer Tagesdosis von 4 - 6 g für die Dauer von mindestens 5 Tagen; er konnte damit von 37 Salmonellen-Dauerausscheidern 14 sanieren, 23 waren Versager, darunter 17 Gallenausscheider. Er rät, Sanierungsversuche bei Salmonellen-Stämmen, die erst bei einer Ampicillinkonzentration von mehr als 6,25 mcg/ml gehemmt werden,

nicht mit Ampicillin vorzunehmen.

Bamberg führte die Sanierung bei 18 Dauerausscheidern mit insgesamt 180 g Ampicillin oral in 30 Tagen durch (6 g täglich). Bei 16 Ausscheidern gab er zusätzlich 1,5 g Probenecid oral täglich. In 9 Fällen konnte er eine Sanierung erreichen. Darunter waren die 6 Fälle mit gleichzeitiger Probenecidgabe. In seinen neueren Arbeiten berichtet Bamberg über weitere 18 Ausscheider, die ebenfalls 180 g Ampicillin Gesamtdosis erhielten und zusätzlich 1,5 g Probenecid. von diesen 18 wurden 12 saniert.

Von den meisten Autoren wird die langfristige Ampicillin und Probenecid-Behandlung jedoch nicht als Ersatz für eine notwendige Cholecystektomie angesehen. Bei Erkrankung der Gallenblase wird nach wie vor die kombinierte Behandlung - Cholecystektomie plus Ampicillin - als Mittel der Wahl angesehen. Wenn Alter, schlechter Allgemeinzustand und andere Kontraindikationen die Cholecystektomie zu einer nicht vertretbaren Maßnahme werden lassen, wird die alleinige langfristige Ampicillin-und Probenecid-Behandlung empfohlen.

Reine Darm - und Urinausscheider, für die die konservative Therapie mit Penicillin in Frage kommt, stellen den geringeren Teil der Salmonellen- Dauerausscheider. In den USA sollen reine Darmausscheider häufiger vorkommen; die Ursache ist bis jetzt nicht geklärt. Als evtl. Herd wird die Appendix genannt.

In den meisten Fällen besteht bei Salmonellen-Dauerausscheidern eine chronische Erkrankung der Gallenblase oder der Gallengänge. Bei über 75 % der Gallenausscheider finden sich klinisch, röntgenologisch oder bei der Cholecystektomie pathologische Veränderungen in der Gallenblase.

So konnte Münnich auf Grund fraktionierte Duodenalsondierungen (Minuten nach Methode von Fuentes und Lopes), die er bei 40 Dauerausscheidern vornahm, in 31 Fällen eine Sphincter-Oddi-Hypertonie nachweisen. In 25 Fällen wurde eine Gallenblasenatonie und in 10 Fällen eine Hypertonie des Collum-Cysticus-Sphincters festgestellt. Die cholecystosgraphischen Befunde, die Münnich neben den Duodenalsondierungen erhob, ergaben bei den 31 Patienten in 11 Fällen keine Gallen-

blasenfüllung, in 10 Fällen sogenannte träge, also atonische Gallenblasen, in 9 Fällen Dyskinesien der Gallenblase bzw. Gallenwege, und nur in 2 Fällen normale Befunde.

Humbert weist in seiner Arbeit ebenfalls auf die Erkrankungen der Gallenblase bei Salmonellen-Dauerausscheider hin. Von 96 Gallenausscheidern konnte er klinisch und röntgenologisch 63 mal Erkrankungen des Gallensystems nachweisen; dazu rechnet er eine klinisch oder röntgenologisch bzw. operativ nachgewiesene Cholecystitis, Cholelithiasis und auch ein mehrfach negatives Cholecystogramm. Eine vorhandene Gallenblasenerkrankung kann nach Eintritt einer Salmonellenerkrankung eine Dauerbesiedlung der Gallenblase ebenso begünstigen wie umgekehrt eine Salmonellenbesiedlung eine Gallenblasenerkrankung nach sich ziehen kann (Humbert). Infolge der von Münnich beschriebenen Funktionsstörungen der Gallenblase und Gallenwege wird der freie physiologische Abfluß der Galle zur und aus der Gallenblase gestört; deshalb kann ein gegebenes Antibioticum in der Blasengalle keine ausreichende Konzentration erreichen. Außerdem schafft die Stauung in der Gallenblase einen günstigen Nährboden zur Vermehrung der Salmonellen. Andererseits erhöht sich im Laufe der Stauung der Mucingehalt der Blasengalle, der den Salmonellen einen zusätzlichen Schutz gegen das Antibioticum bieten soll.

Die Tatsache, daß die meisten Salmonellen- Gallenausscheider sind, und daß bei diesen in gut 75 % eine Erkrankung des Gallensystems besteht, berechtigte in der vorantibiotischen Ära in der Cholecystektomie den einzigen Weg zur Sanierung zu sehen. Entsprechende Statistiken sind in Deutschland erstmals 1930 von Eichhoff und in den folgenden Jahren von weiteren Autoren zusammengestellt worden.

Eichhoff ließ als sicher sa - niert nur die gelten, die mindestens innerhalb von 6 Monaten nach der Cholecystektomie keine Salmonellen mehr ausschieden. Er berichtet über 131 Dauerausscheider, davon 102 Typhus - und 29 Paratyphus-B-Dauerausscheider. Bei den Typhus- Dauerausscheidern war in 8 Fällen eine ausreichende Beob - achtung nicht möglich. Bei 94 cholecystektomierten Typhus- Ausscheidern wurden in 76 - 80 %, bei 29 chole - cystektomierten Paratyphus-B- Ausscheidern in 58,6 % die Sanierung erreicht.

Browning berichtet 1932 über 3 durch Cholecystektomie sanierte Ausscheider, Swenson 1933 über 3 Sanierten bei 14 cholecystektomierten Dauerausscheidern.

Ortel und Berger hatten ebenfalls nur teilweise Erfolge.

Von Grassl wurden 20 Dauerausscheider cholecystektomiert und davon 16 saniert.

Anders, Lindner und Stephan erreichten bei 94 cholecystektomierten Dauerausscheidern in 68 Fällen eine eindeutige Sanierung.

Humbert berichtet schließlich über 44 cholecystektomierte Dauerausscheider, von denen 21 saniert wurden(zitiert bei Knothe, Klose und Staack).

Wenn auch diese Resultate mit einer gewissen Vorsicht zu bewerten sind, da vielfach die Angaben über Zahl und Dauer der bakteriologischen Nachuntersuchungen unvollständig sind, so kann dieser Behandlungsmethode doch eine relativ gute Erfolgsaussicht zugeschrieben werden. Außerdem wird die Cholecystektomie bereits durch die Tatsache gerechtfertigt, daß die Dauerausscheider meistens chronisch-entzündliche Veränderungen der Gallenblase aufweisen, die eine an sich nicht unerhebliche Gefährdung für den Träger darstellen.

Es ist jedoch entscheidend, was man unter Sanierungserfolg versteht. Jeder Autor legt hier andere zum Teil wenig strenge Maßstäbe an. In jedem Land, auch in den USA werden unterschiedliche Kriterien gefordert. Der exakte Nachweis einer Sanierung stützt sich auf sorgfältige bakteriologische Nachuntersuchungen.

Knothe spricht von echter Sanierung, wenn nach Abschluß der Behandlung über eine Beobachtungszeit von 2 Jahren in mindestens 14 täglichen Abständen Stuhl- und Urinuntersuchungen und abschließend 2 - 3 Duodenalsaftuntersuchungen stets negativ ausfallen. Humbert fordert zur gesicherten Sanierung 20 Stuhl- und Urinuntersuchungen innerhalb von 2 Jahren in möglichst gleichmäßigen zeitlichen Intervallen und nach 3 bakteriologischen Duodenalsaftuntersuchungen am Schluß der 2 jährigen Beobachtungszeit. Wie wichtig ein genügend langer Beobachtungszeitraum ist, zeigt der Fall von Sawyer, bei dem nach 40 negativen Stuhl- und Urinuntersuchungen wiederum ein positiver Befund folgte.

III. Sanierung mittels kombinierter chirurgisch - antibiotischer Behandlung

Bessere Erfolge als die alleinige Cholecystektomie bietet ihre Kombination mit gleichzeitiger antibiotischer Behandlung.

So berichtet Knothe, Klose und Staack über 38 Salmonellen-Dauerausscheider, wobei die Cholecystektomie und gleichzeitiger Gabe von hohen Penicillindosen vorgenommen wurde. Die Penicillin-Therapie wurde jedes Mal 1 Tag vor der Cholecystektomie begonnen, wobei die Dosierung nach folgendem Schema erfolgte :

8 h : 1,5 Mega Depot-Penicillin plus
2 Mega Penicillin-G

13 h : 3 Mega Penicillin-G

18 h : 1 Mega Depot-Penicillin plus
2 Mega Penicillin-G

21 h : 3 Mega Penicillin-G

2 h : 2 Mega Depot- Penicillin plus
2 Mega Penicillin-G

insgesamt 16,5 Mega Penicillin pro Tag.
Diese Therapie wurde über einen Zeitraum von 5 Tagen ausgedehnt. Dabei wurde in 37 Fällen die Sanierung erreicht.

Seit 1956 wurden nach Knothe 81 Dauerausscheider - 38 Typhus - und 43 Paratyphus-B - Ausscheider -cholecystektomiert und nach obigem Dosierungs-

schemata mit Penicillin behandelt. In 20 Fällen wurde eine echte Sanierung erreicht; die Nachkontrollen wurden über 2 - 3 Jahre durchgeführt.

Mollowitz berichtet ebenfalls über 38 Dauerausscheider, bei denen die Sanierung mittels Cholecystektomie in Verbindung mit neuen Penicillin-Dosen vorgenommen wurde. Unter den 38 Fällen gab es nur 1 Versager. Bei allen Ausscheidern fanden sich krankhafte Veränderungen in der Gallenblase und zwar Steine oder entzündliche Prozesse.

Brenkamp und Holzknecht berichten über 14 ähnlich Behandelte, von denen 3 saniert wurden.

In der Indikationsstellung zur Cholecystektomie waren die Autoren anfangs großzügig; sie wurde zur Erreichung der Sanierung generell empfohlen, auch wenn klinisch keine Symptome für eine Erkrankung der Gallenblase vorlagen. Später erfolgte die Cholecystektomie nur bei nachgewiesenen pathologischen Befunden.

Da auch die kombinierte Behandlung, die Cholecystektomie plus antibiotische Therapie, bei der Sanierung von Salmonellen- Dauerausscheidern Versager zeigt, und eine Cholecystektomie nicht in jedem Falle vorgenommen werden kann, versuchten einige Autoren die Sanierung mittels direkter Antibiotica-Injektionen in die Gallenblase während der Laparaskopie.

W. Creutzfeld, K. Beck und G. Mössner berichten über 4 Fälle von Gallenausscheidern, die bereits mit Ampicillin bzw. Penicillin-G in hohen Dosen ohne Erfolg behandelt worden waren. Bei 1 dieser Ausscheider war die Gallenblase nicht pathologisch verändert, bei 2 zeigte sie geringe Funktionsstörungen ohne Konkrement und bei dem 4. fand sich bei ausreichender Funktion ein kirschgroßes Konkrement. Eine Cholecystektomie kann bei diesen 4 Fällen aus verschiedenen Gründen nicht in Frage. Nach Absaugung der Galle aus der Gallenblase wurde unter der Laparaskopie 1 - 2 g Kanamycin in 5 - 20 ml einer wässrigen Lösung direkt in die Gallenblase injiziert. Außerdem wurden 3 mal 0,25 mg Atropin subcutan gegeben, um eine rasche Entleerung des Antibioticums aus der Gallenblase zu verhindern. Die Nachbehandlung erfolgte für weitere 8 Tage mit täglich 2 g Kanamycin oral und 6 Mega Penicillin (4 Mega parenteral und 2 Mega oral), außerdem mit 2 g Probenecid oral täglich.

Die nachfolgenden Kontrollen, die sich auf einen Zeitraum von 6 Monaten bis zu 3 Jahren nach der Behandlung erstreckten, ergaben in 3 Fällen eine echte Sanierung. In 1 Falle wurden nach 2,5 Jahren wiederum Salmonellen im Duodenalsaft und im Stuhl nachgewiesen.

IV. Sanierung mittels oraler Immunisierung

Ganz andere Wege ging Raettig nachdem der Nachweis erbracht ist, daß wiederholte orale Impfungen die Entstehung von Koproantikörpern und die Einwanderung immunkompetenter Zellen in die Darmwand bewirken, schlägt er vor, die Sanierung von Salmonellen- Dauerausscheidern mittels oraler Immunisierung zu erreichen. Seine bisherigen Untersuchungen will er als vorläufige Ergebnisse angesehen wissen.

Er berichtet über Sanierungsversuche bei 56 Salmonellen- Dauerausscheidern. Darunter waren 44 Jugendliche und Erwachsene und 12 Kinder. Von den 44 der ersten Gruppe schieden 23 Typhus, 1 Paratyphus-A, 8 Paratyphus-B- Bakterien und die restlichen 12 andere Salmonellen aus. Von den 12 Kindern wurden nur Enteritis-Salmonellen ausgeschieden.

Die Typhus- und Paratyphus-Ausscheider erhielten oral 1, später 2 Draagees. Typhoral der Behring-Werke täglich nüchtern an 9 aufeinanderfolgenden Tagen

Die Ausscheider von Enteritis- Salmonellen erhielten morgens nüchtern 14 Tage lang täglich 1 Eßlöffel einer Autovakzine, die aus dem ausgeschiedenen Stamm durch Hitzeeinwirkung hergestellt wurde. In einigen Fällen wurden diese Kuren nach einer Pause von 8 - 10 Tagen wiederholt.

Die bisherigen Sanierungsergebnisse verteilen sich nach Raettig, aufgeteilt nach den verschiedenen Keimarten, charakteristisch;
Von den 23 Typhusausscheidern wurde keiner, von den 8 Paratyphus-B-Ausscheidern wurden 2, und von den 24 Salmonellen- Ausscheidern anderer Gruppen wurden 18 saniert. Bei dem 1 Paratyphus-A- Ausscheider mißlang die Sanierung ebenfalls.

Die Altersaufschlüsselung der Sanierungsversuche ergab ebenfalls interessante Aufschlüsse: Von 12 Ausscheidern unter 10 Jahren wurden 9, von 7 Ausscheidern zwischen 11 und 39 Jahren wurden 6, von 10 Ausscheidern zwischen 40 und 59 Jahren wurden 3, und von 27 Ausscheidern zwischen 60 und 89 Jahren wurden 2 saniert.

Die Verteilung der verschiedenen Salmonellen- Gruppen auf die Altersklassen ergab folgendes Bild:

	Typhus	Paratyphus	Enteritis
unter 10 J: -	-	-	12
11 - 39 J: -	-	1	6
40 - 59 J: 5	5	3	2
60 - 89 J: 18	18	5	4
	23	9	24

Die Aufstellung zeigt, daß die Typhus- Ausscheider vorwiegend ältere Menschen sind. Sie sind auch meist die Träger von chronischen Affektionen der Gallenwege. Bei ihnen war die Sanierung mittels oraler Immunisierung erfolglos. Die Einnistung der Typhus- Bakterien in chronische Entzündungsherde und Narben macht sie nicht nur für antibiotische, sondern auch immunbiologische Substanzen schwer zugänglich, abgesehen davon, daß immunkompetente Zellen im Alter auf antigene Reize nur vermindert ansprechen.

Von den Faratyphus - Ausscheidern konnten die beiden jüngsten Ausscheiderinnen saniert werden, darunter 1 nach 3 Typhoral-Kuren.

Kinder und Erwachsene, die Enteritis- Salmonellen ausschieden, boten die überzeugendsten Ergebnisse. Hier gelang die Sanierung in einem hohen Prozentsatz.

Nach Raettigs Angaben wurden die oralen Antigengaben von allen Ausscheidern reaktionslos vertragen.

Auf Grund dieser vorläufigen Ergebnisse kommt Raettig zu dem Schluß, daß die orale Immunisierung bei Ausscheidern von Enteritis- Salmonellen die besten Sanierungsaussichten habe und erst recht, je jünger die Ausscheider und je kürzer die Ausscheidungszeiten seien.

Da die Zahl der Enteritis- Salmonellosen zunimmt und da die antibiotische Therapie bei allen Salmonellosen zu einem Anstieg der Recidiv- und Ausscheiderquote führt, empfiehlt er die orale

Immunisierung in der Rekonvaleszenz.
Durch sie wird der infolge antibio -
tischer Therapie geminderte Antigenreiz
verstärkt. Es versteht sich, daß die ora -
le Immunisierung nicht mit antibiotischen
Mitteln kombiniert werden darf.

Tabelle - Umfrage- Ergebnisse aus nachstehenden Kliniken

	II. Med. Univ. Klinik, Mainz	Med. Klinik Stadt-u. Kreis- krankenhaus Minden/Westf.	Innere Abt. des Städt. Krankenhaus Hetzelst. Neustadt/
1. Wieviel Dauerausscheider (von Salmonellen) befinden sich derzeit in Ihrer Behandlung	eine Patientin	eine	keine
2. Behandeln Sie Dauerausscheider zwecks Sanierung a) nur chirurgisch ? b) kombiniert mit Antibiotica	konservativ	Zunächst mit Antibiotica nur bei Versagen chirurgisch	mit Ant
3. Welche Antibiotica bzw. Kombination erscheinen Ihnen derzeit am wirkungsvollsten ?	Chloramphenicol Ampicillin oder Penicillin Humatin	Penicillin bzw. Ampicillin evtl. Bactrim	Ampicil Humatin
4. Wie hoch ist die Recidivquote a) bei nur chirurgisch behandelten b) bei Kombinationsbehandelten c) bei alleiniger konserv. antibiot. Behandlung	unbekannt	kann bei der Seltenheit der hier in Behandlung kommenden Dauerausscheider nicht beantwortet werden	unbekannt
5. Überblicken Sie einen längeren Zeitraum als 1 Jahr, so wären wir dankbar, wenn dieser unter 1 mit Angabe d. Fallzahl zusätzl. vermerkt werden könnte	entfällt	nein	nein

Legende: Die obigen Kliniken berichten über sehr geringe bzw. keine Fallzahlen. Nur das Zentralkrankenhaus der Bundeswehr in Koblenz meldet seit dem 1.1.1969 47 Sanierungsfälle, die nur antibiotisch behandelt wurden. Wegen der kurzen Verlaufsbeobachtung ist die Recidivfreiheit statistisch nicht auszuwerten.

ilung chen es "nstr.	Innere Abteilung des Krankenhauses Marienwörth Bad-Kreuznach	Med. Abteilung Bundeswehrzentral- Krankenhaus Koblenz	Med. Klinik der Krankenanstalten Ludwigshafen/Rh.
	keine	zwei vom 1.1.1969- 12.3.1971 45	keine
iotica	kombiniert	antibiotisch	chirurgisch. kombiniert mit Antibiotica
n	Chlorampheni- col	Paraxin Penicillin	Ampicillin + Bactrim
	bei der niedrigen Fallzahl nicht beantwortbar	bei konserva- tiver Behandlung keine Recidive, jedoch keine Langzeitbeob- achtung	wegen zu geringer Fallzahl keine Angaben möglich.
	entfällt		1970 3 Fälle be- handelt, davon alle 3 antibiotisch sa- niert

V. Eigene Fälle

Die 59 jährige Frau schied seit einer Paratyphus-B-Erkrankung im Jahre 1945 Paratyphus-B-Bakterien mit Stuhl und Urin aus. In der Anamnese waren 1922 ein Ikterus und seit 1938 wiederholt Gallenkoliken aufgetreten. Dem entsprechend blieb die Cholecystographie 2 mal negativ. Klinisch fanden sich subfebrile Temperaturen, eine Leukocytose von 9 7000, eine mäßige Linksverschiebung, hohe Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit(91/119) sowie leichte Bilirubinerhöhung im Serum(1,60mg%. Es lag also eine chronische Cholecystopathie im akuten Schub mit wahrscheinlicher Cholelithiasis vor. Wenige Wochen vorher war ein Enkel von der Frau infiziert worden und an Paratyphus-B erkrankt. Die überaus ängstliche Frau lehnte die Cholecystektomie ab. Am 15.3.1963 erfolgte stationär der Sanierungsversuch mit 17 Mega Penicillin-G täglich über 5 Tage nach den Vorschlägen von Mollowitz und Klose. Da laut Anamnese bisher eine antibiotische Therapie aus anderweitiger Indikation nicht erfolgt war, wurde auf die Resistenzbestimmung der Erreger verzichtet. Der Sanierungsversuch scheiterte; alle bakteriologischen Kontrolluntersuchungen blieben auch weiterhin positiv,

Fall 2 : L.O.

Die 46 jährige Frau war seit einer Salmonellose im Jahre 1948 Stuhlausscheiderin von Paratyphus-B-Bakterien. Sanierungsversuche waren bisher nicht unternommen worden, auch keine antibiotische Behandlung aus anderer Indikation. In den Jahren nach 1948 waren gelegentlich Gallenkoliken aufgetreten. Bei der Durchuntersuchung fand sich nach oraler wie intravenöser Kontrastmittelgabe jedes Mal ein negatives Cholecystogramm. Aus Stuhl und Duodenalsaft wurden kulturell Paratyphus-B-Bakterien gezüchtet. Der Urin blieb steril. Da die Frau die Cholecystektomie ablehnte, versuchten wir zunächst mit Ampicillin zu sanieren. Gestützt auf eigene Erfahrungen an einer enterogenen Sepsis, ausgehend von einem ulcerös zerfallenden Rectum-Carcinom bei einem 75 jährigen Mann, bei dem wir das Krankheitsbild erst mit 60 g Ampicillin täglich beherrschen konnten, gaben wir im Juni 1968 2 x 30 g Ampicillin in Infusionen täglich über 7 Tage und außerdem Probenecid täglich 1 g oral. Die hohe Ampicillindosis wurde gut vertragen. Die erste bakteriologische Stuhluntersuchung nach Abschluß der Behandlung ergab wiederum Paratyphus-B-Bakterien. Aus dem Duodenalsaft konnten jedoch keine Salmonellen mehr gezüchtet werden. Alle weiteren Stuhl- und Urinuntersuchungen erfolgten wöchentlich. Davon fielen die 2. und 3. Untersuchung negativ, die 4. und

die folgenden aber wieder positiv aus.

4 Monate später entschloß sich die Frau doch zur Operation. Nun erfolgte der 2. Sanierungsversuch, die Cholecystektomie in Kombination mit 2 x 30 Ampicillin täglich in Infusionen und zwar über 6 Tage, mit Beginn am Tage vor der Operation, am 12.11.1968.

Nach Eröffnung der Bauchhöhle fanden sich ausgedehnte pericholecystische Adhäsionen; die Gallenblase war fest mit der Umgebung verwachsen, sie enthielt 3 fest eingeklemmte Gallensteine, von denen 1 etwa haselnußgroßer Stein in die Leber perforiert war. Histologisch (Prof. Dr. med. Kaiserling, Siegen) fand sich „oberflächlich eine stark rundzellig, entzündlich infiltrierte Schleimhaut, welche stark papillar gegliedert ist und ein regelmäßiges Zylinderepithel aufweist. An einigen Stellen finden wir aber deutliche nekrotische Einschmelzungen und das entzündliche Infiltrat enthält hier auffallend viele eosinophile Granulozyten. Die Muskularis und Subserosa sind erheblich binde- und fettgewebig verbreitert und ebenfalls diffus entzündlich infiltriert. Wir sehen dort neben zahlreichen herdförmigen Rundzellinfiltraten auch noch viele Luschkasche Gänge.

Es handelt sich um eine stellenweise, ulcerierende, chronisch recidivierende Cholecystitis mit subakutem Schub".

Aus der intraoperativ gewonnenen Galle konnten keine Salmonellen gezüchtet werden. Der postoperative Verlauf blieb komplikationslos.

Aus den anschließend wöchentlich entnommenen Stuhlproben wurden auch nach diesem 2. Sanierungsversuch stets Paratyphus-B-Bakterien gezüchtet.

4 Monate nach der Cholecystektomie erfolgte der 3. Sanierungsversuch, dieses Mal mit Gentamycin. In den ersten 4 Tagen gaben wir 80 - 120 g parenteral täglich, ab 5. Tag bis 21. Tag 200 mg oral täglich. Mitte April 1969 war dieser Versuch beendet. Die nun folgenden Stuhluntersuchungen blieben negativ. In der 8. Stuhlprobe am 25.6.1969 konnten jedoch noch einmal die Erreger nachgewiesen werden. Ab 8.7.1969 bis 25.6.1970 blieben insgesamt 15 Stuhl- und Urinproben negativ. Nach Auskunft des zuständigen Gesundheitsamtes wurde Frau L.O. im Juni 1970 aus der Liste der Ausscheider gestrichen .

Fall 3 : R.H.

Der 66 jährige Mann war einige Tage vor der stationären Aufnahme am 21.6. 1969 an einer akuten Enteritis mit Fieber, Erbrechen und Durchfällen erkrankt. Ernst-hafte Vorkrankheiten wurden negiert. Die klinische Untersuchung bei der Aufnahme ergab bis auf durchfällige Stühle nichts Auffälliges. Im Stuhl wurden bakteriolo - gisch Salmonella infantis nachgewiesen. Trotz Behandlung mit Chloramphenicol von täglich 1,5 g über 10 Tage blieben alle weiteren Stuhluntersuchungen über Wochen positiv. Da für unser bakteriologisches Institut die Herstellung einer erregerspe- zifischen, oralen Vaçine nicht möglich war und Raettig auch über einen gewissen meßbaren Effekt bei heterologer Immuni- sierung berichtet hatte, gaben wir ab 23.7.1969 Typhoral(Behringwerke) und zwar jeweils täglich 2 Dragees morgens nüchtern über 10 Tage. Nach Abschluß der Immuni- sierung fielen 14 Stuhluntersuchungen vom 5.8.1969 bis 13.3.1970 negativ aus.

Fall 4 : E. St.

Die 51 jährige Frau war Anfang Juni 1969 fieberhaft mit Erbrechen und Durchfällen akut erkrankt. Bei der stationären Aufnahme am 20.6.1969 war sie fieberfrei. Sie war bisher 7 mal laparotomiert worden. Die Gallenblase war entfernt, der Magen nach Bill. II reseziert. Aus dem immer noch durchfälligem Stuhl wurde Salmonella infantis, die auf Chloramphenicol und Tetracycline empfindlich reagierte.

Die Behandlung erfolgte daher mit Chloramphenicol täglich 1,5 g vom 1. - 7.7.1969. Die anschließend vorgenommenen Stuhluntersuchungen blieben jedoch positiv. Daher erfolgte vom 23. - 31.7.1969 die aktive Immunisierung mit Typhoral täglich 2 Dragees. In der Zeit vom 5.8. - 6.11.1969 waren von 7 Stuhluntersuchungen nach 4 positiv. Ab 20.11.1969 bis 9.5.1970 blieben alle 7 Stuhlproben negativ.

Kritische Wertung

Die Durchsicht der zur Verfügung stehenden Literatur und die Beobachtungen an eigenen Fällen erlauben einige kritische Anmerkungen zum Sanierungsproblem von Salmonellen- Dauerausscheidern. Dauerausscheidertum wird hinsichtlich seiner zeitlichen Beziehung zur vorausgegangenen Erkrankung von den einzelnen Autoren unterschiedlich definiert. Die amtlichen Seuchenvorschriften sprechen von Dauerausscheidern, wenn die Ausscheidung länger als 10 Wochen nach Beendigung der Krankheit anhält. Knothe bezeichnet als Dauerausscheider diejenigen Personen, die nach überstandener Typhus- und Paratyphus- Krankheit länger als 6 Monate Bakterien ausscheiden. Diese zeitliche Fixierung mag nach Höring hygienischen, nicht aber klinisch-therapeutischen Bedürfnissen entsprechen. Er fordert daher bei jeder 2 - 3 Wochen nach Entfieberung anhaltender Ausscheidung eine eingehende Untersuchung der ableitenden Harnwege, der Gallenblase, Fahndung nach chronischer Appendicitis und Divertikulosis, um so rechtzeitig den Ort der Ausscheidung ermitteln und die nötigen Sanierungsmaßnahmen einleiten zu können. Anderenfalls verstreicht wertvolle Zeit, wenn man 3 - 6 Monate in der Hoffnung auf Selbstsanierung zuwartet. Zudem ist eine Isolierung über einen so langen Zeitraum nicht möglich. Daher wird

dieser Personenkreis in seine häusliche und berufliche Umgebung entlassen, zu einer Infektionsquelle von evidenter Bedeutung.

Diese Feststellung erhält durch die Tatsache ein noch größeres Gewicht, daß die Zahl der Salmonellen-Ausscheider zugenommen hat. Blieben vor der antibiotischen Ära etwa 2 % aller Typhuskranken Dauerausscheider, so sind es seit der Chloramphenicolbehandlung des Typhus etwa 5 %, des Paratyphus etwa 6 %. Unter diesen Ausscheidern überwiegen außerdem die älteren Personen.

Vor 2 Jahrzehnten noch wurde die Ausscheidung von Enteritis-Salmonellen als relativ selten angegeben; sie konnte zwar über Wochen bis Monate nach der Erkrankung andauern, versiegte dann aber meist ohne ärztliche Maßnahmen, Außerdem werden auch ohne voraufgegangene klinisch faßbare Erkrankungen Enteritis-Salmonellen ausgeschieden, und zwar wesentlich häufiger als nach einer manifesten Erkrankung. So berichtet Höring über 1 153 Salmonellen-züchtungen bei 288 Krankmeldungen im Jahre 1953 in Berlin, das ist ein Verhältnis von 4 : 1. Seit 1950 hat nun die Erkrankungsrate durch Enteritis-Salmonellen bei Mensch und Tier durch gegenseitige Infektion zugenommen und damit auch die Zahl der Ausscheider. Wenn auch genaue Zahlen über Ausscheidertum von Enteritis-Salmonellen nicht vorliegen, so ist die ansteigende Morbiditätsrate und damit wahrscheinlich auch eine erhöhte Ausscheiderrate von Enteritis-Salmonellen von eminenter seuchenhygienischer Bedeutung. Unter diesen Ausscheidern überwiegen die Kinder.

Berücksichtigt man ferner, daß nach Höring Infektiosität und Pathogenität der Salmonellen mit der Dauer der Ausscheidung abnehmen sollen, dann muß unter seuchenhygienischen Aspekten der Begriff des Ausscheidertums ohne größere zeitliche Distanz zur Erkrankung den Vorrang haben; es ist daher seuchenhygienisch sinnvoller, von Ausscheidern statt von Dauerausscheidern zu sprechen. Diese Auffassung zwingt auch zu einer rechtzeitigen Einleitung von Sanierungsmaßnahmen abzuwarten, bis die Selbstsanierung oft erst nach Monaten eingetreten ist, ist bei ansteigender Ausscheiderrate nicht gerechtfertigt. Von diesem Standort her wird die Beschreibung der eigenen beiden Enteritis-Ausscheider-Fälle und ihrer Sanierungsmaßnahmen begründet.

Wie die uns zugängliche angeführte Literatur ausweist, zeigen die Sanierungserfolge bei Dauerausscheidern unterschiedliche Ergebnisse.

Vor der antibiotischen Ära erreichte Eichhoff 1930 mit der Cholecystektomie bei Typhusausscheidern (95 Fälle) eine Sanierungsrate von 76 - 80 %, bei Paratyphus-Ausscheidern (29 Fälle) von 58 %. Swenson erzielte 1933 bei 14 Salmonellen-Ausscheidern nur in 21 % eine Sanierung, Grassl bei 20 Fällen in 80 %, Humbert bei 44 Fällen in fast 50 %.

Mit Cholecystektomie und gleichzeitiger antibiotischer Therapie (Penicillin) erzielten Knothe, Kloose und Staack

bei 81 Fällen in 80 Sanierungsversuchen Bakterienfreiheit; das sind fast 100 %.

Bei Mollowitz sind es ebenfalls fast 100 %; von 38 Ausscheidern wurden 37 mittels Cholecystektomie und Penicillin saniert. Dagegen erreichten Brempkamp und Holzknecht bei 14 Fällen nur 3 Sanierungen, etwa 21 % also.

Während Sanierungsversuche mit bakteriostatisch wirkenden antibiotischen Substanzen praktisch ohne Erfolg blieben, konnten mit den baktericidwirkenden Mitteln (Penicillin-G und Ampicillin) bei gleichzeitiger Cholecystektomie deutliche Erfolge, zwischen 21 - 100 % schwankend, erreicht werden. Aber schon die Cholecystektomie alleine zeigte ebenfalls positive Resultate von 21 immerhin 80 %.

Unser erster eigener Sanierungsversuch (M.St.), den wir mit hohen Penicillindosen von 17 Mega pro Tag unternahmen, entsprach mit seinem negativen Ausgang den allgemeinen Erfahrungen; ohne gleichzeitige Cholecystektomie sind die Erfolgsaussichten bei Gallenausscheidern sehr gering.

Unser zweiter Fall (L.O.) aber gibt Anlaß zu besonderer Besprechung. Die akute Erkrankung an Paratyphus-B fällt in das Jahr 1948. Weder während dieser Erkrankung noch in den folgenden Jahrzehnten war die Frau mit antibiotischen Substanzen behandelt worden. Wir glaubten daher auf eine Resistenzprüfung der ausgeschiedenen Bakterien verzichten zu können.

Da die Frau zunächst die Cholecystektomie ablehnte, gaben wir Ampicillin, täglich 60 g. Wir wählten diese hohe Dosis, weil hier eine hohe Diffusionsbarriere vom Blut zu den Siedlungsstätten der Salmonellen unterstellt werden mußte. Der Erfolg blieb jedoch aus. Der 4 Monate später unternommene 2. Versuch, dieses Mal mittels Cholecystektomie und gleichzeitiger Gabe von 60 g Ampicillin täglich über 6 Tage verlief aber ebenfalls ergebnislos. Erst der 3. Versuch mit Gentamycin parenteral, vorzugsweise aber in oraler Verabreichung, 4 Monate nach der Cholecystektomie führte zur Sanierung.

Nach neueren Erkenntnissen kommt dem Gentamycin auch ein baktericidwirkender Mechanismus zu. Es darf daher angenommen werden, daß die vorausgegangene extrem hohe Ampicillindosis die Salmonellen bereits so stark geschädigt hatte, daß mit Gentamycin schließlich die endgültige Sanierung gelang.

Damit stellt sich die Frage, warum man bei akuten Salmonellosen mit relativ kleinen Dosen bakteriostatisch wirkender Mittel auskommt, während die Ausscheider immer mit hohen Dosen baktericid wirkender Mittel angegangen werden, sei es nun mit Penicillin-G oder Ampicillin. Im übrigen scheinen uns die Literaturangaben von 6 - 8 g Ampicillin täglich zur Sanierung von Ausscheidern zu niedrig zu sein.

Die Art der Auseinandersetzung zwischen Makro- und Mikroorganismus setzt nach Höring eine bestimmte Empfänglichkeit voraus, Typhoide Salmonellen durchwandern bei Infektionen die Darmschleimhaut ohne pathologisch-anatomische Markierung, inkubieren in den regionalen Lymphdrüsen und gelangen von hier über die abführenden Lymphwege - ductus thoracicus - in die Blutbahn. Damit beginnt das klinische Bild im Zeichen der Generalisation, aus der sich dann die Organmanifestation durch Bakterienbefall von Darm, Leber, Milz, Haut usw. auf dem Blutwege entwickelt. Hier liegt also eine Allgemeinempfänglichkeit vor, im Gegensatz zur Lokalempfänglichkeit bei Lokalinfektionen wie Furunkel, Phlegmonen usw. Allgemeinempfänglichkeit ist also die Voraussetzung für zyklische Infektionskrankheiten, deren Ablauf an genormte Stadien gebunden ist. Im Gegensatz zu lokaler Infektion führt zyklisches Infektionsgeschehen zu einer bleibenden Empfänglichkeitsänderung des Makro-Organismus, zur Immunität. Nach überstandener Krankheit tritt an Stelle der Allgemeinempfänglichkeit eine lokale Empfänglichkeit für die Dauer noch persistierender Darmgeschwüren und Gallenwegsentzündungen. Kommt es nach Abheilung der entzündlichen Veränderungen im Darm und Gallenwegen zum Ausscheidertum, dann ist jene lockere Empfänglichkeitsstufe erreicht, wie wir sie bei lokalisierten Endobiosen kennen, bei Keimbefestigung der Haut und nach außen geöffneten

ter Hohlgorgane. Im Stadium dieser cavalen Endobiose ist ein Gleichgewicht erreicht, das einem Übereinkommen gegenseitiger Respektierung zwischen Makro- und Mikroorganismus gleicht. Diese gegenseitige Respektierung erlaubt den Endobionten eine Reduzierung ihres Stoffwechsels auf die niedrigste Intensitätsstufe und damit auch eine Reduzierung ihrer Teilungsgeschwindigkeit.

Bei Befall mit Enteritis- Salmonellen kommt es in der Regel zu einer toxischen Darmschädigung mit Inkubierung der Erreger in geschädigtem Darmepithel. Hier ist zumindest eine lokale Empfänglichkeitsstufe Voraussetzung für die Erkrankung; die Frage, in wieweit auch hier zyklische Abläufe vorkommen, wird immer noch diskutiert. Nach Abheilen der Darmschädigung kann ebenfalls eine cavale Endobiose bei lockerer Empfänglichkeitsstufe als Ausscheidertum zurückbleiben. Auf den Schleimhäuten der Gallenwege und des Darmes vegetieren die Endobionten dahin, werden immer wieder ausgeschieden und werden damit zur Infektionsquelle für andere empfängliche Lebewesen, niemals aber für den Wirtsorganismus selbst.

Bakteriostatisch wirkende Antibiotica greifen in die Eiweissynthese der Bakterien ein, indem sie je nach Wirkungsmechanismus des jeweiligen Antibioticums die Bildung der Ribonucleinsäure (RNS) an der Desoxyribonucleinsäure (DNS) im Kern stören oder im Cytoplasma

die Abgabe der Aminosäuren von der Transfer-RNS an die Messenger-RNS, sowie die Ablösung des fertigen Proteins vom Ribosom blockieren. Mit dieser empfindlichen Stoffwechselstörung wird die Voraussetzung zur Vernichtung der Bakterien durch Abwehrstoffe des Makroorganismus geschaffen. Das trifft für den Fall der akuten Erkrankung zu. - Hierbei läuft der Stoffwechsel der Bakterien auf Höchsttouren, hier zwingt die Auseinandersetzung den Makroorganismus zur Bildung eigener Abwehrstoffe. Auf Endobionten mit ihrem auf ein minimum reduzierten Stoffwechsel müssen die bakteriostatischen Antibiotica in der üblichen weil nur so verträglichen Dosierung praktisch ohne Wirkung bleiben. Zudem setzt der Wirtsorganismus gegen Endobionten keine Abwehrstoffe ein, denn hier herrscht ein Gleichgewicht, eine gegenseitige Respektierung. Die Unwirksamkeit bakteriostatisch wirkender Antibiotica bei allen Versuchen der Sanierung erfährt so ihre biochemische Erklärung. Das trifft auch für Chloramphenicol zu, das bei den akuten Salmonellosen als Mittel der Wahl effektiv ist, bei allen Sanierungsversuchen aber versagt.

Baktericid wirkende Antibiotica stören die Synthese der Bakterienwand im Bereich der Wachstums- und Teilungszone. Die Zellwand ist ein differenziertes Gebilde aus drei Schichten. Die mittlere Schicht besteht aus konzentrisch den Bakterienleib umfassende parallel zueinander gelagerten Mureinringen.

Diese Ringe sind untereinander durch Oktapeptide quer verbunden. Wachst das Bakterium, so müssen nach Aufspaltung der Oktapeptid-Querverbindungen zwischen 2 Mureinringen durch das Ferment Muroendopeptidase in der Wachstumszone, das heißt in der Mitte des Bakteriums neue im Stoffwechsel synthetisierte Mureinringe eingefügt werden. Penicilline einschließlich des Ampicillins schieben sich nun in die durch die Muroendopeptidase geschaffenen Lücken und verhindern so den Einbau neuer Mureinringe. Damit entsteht in der Wachstums- und Teilungszone des Bakteriums eine Zellwandlücke, durch die das Cytoplasma ausfließt. Das Bakterium wird lysiert.

Baktericid wirkende Antibiotica wirken also nur in der Proliferationsphase der Bakterien. Sie sind so in der Lage ohne Hilfe eigener Körperabwehrstoffe Bakterien zu vernichten. Da ihr Wirkungsmechanismus nur in der Teilungsphase ansetzen kann, muß ihre Wirkung auf Salmonellen als Endobionten mit ihrer reduzierten Teilungsrate begrenzt sein. So erklärt sich biochemisch einmal die Wirksamkeit von Penicillin und Ampicillin bei Sanierungsversuchen, andererseits aber auch die Notwendigkeit hoher Dosen.

Wie die Literatur ausweist, nimmt die Erkrankungshäufigkeit besonders durch Enteritis-Salmonellen zu. Die Mehrzahl der Autoren beobachtet außerdem eine Steigerung der Recidiv- und damit der Ausscheiderrate nach Chloramphenicolbehandlung, besonders nach typhoiden Salmonellosen. Unsere eigenen Beobachtungen gehen mit

diesen Feststellungen konform. Die zunehmende Recidiv- und Ausscheiderrate erklärt sich aus dem oben skizzierten bakteriostatischen Wirkungsmechanismus des Chloramphenicols, das bisher bei Salmonellen die Therapie der Wahl ist. Die Schädigung der Salmonellen durch Chloramphenicol bewirkt über eine Reduzierung des Antigenreizes eine verminderte Antikörperbildung. Daher kommt es nach Absetzen des Mittels zur Erholung der noch lebenden Salmonellen und damit zum Recidiv. Diese Situation zwingt zu therapeutischen Forderungen. Daher wurde von uns die Chloramphenicol-Behandlung der akuten Salmonellen aufgegeben. Wir behandeln mit Ampicillin und zwar mit einer Tagesdosis von 6 - 8 g, die 8 - 10 Tage über die völlige Entfieberung hinaus gegeben wird. Da diese Therapie meist erst mit dem Tage der stationären Aufnahme, um den 5. - 6. Tag beginnt, ist ein genügender Antigenreiz für die Bildung von Antikörpern gegeben, sodaß Salmonellen, die von der lysierenden Wirkung des Ampicillins nicht erreicht werden sollten, vom Makroorganismus vernichtet werden können. Bei Chloramphenicolbehandlung ist aus den gleichen Gründen der Antigenreiz zwar auch vorhanden. Die durch ihn induzierte Abwehr aber reicht oft nicht aus, die große Zahl der nur in ihrem Stoffwechsel geschädigten, aber zum Teil wieder erholungsfähigen Bakterien zu vernichten..

Da aber auch mit einer gewissen Überlebensrate der Salmonellen unter der

Ampicillintherapie zu rechnen ist, wäre zweckmäßigerweise durch einen zusätzlichen Antigenstoß die Bildung von Antikörpern erneut zu mobilisieren; das läßt sich nach Raettig mittels oraler Immunisierung im Anschluß an die Ampicillin-Therapie erreichen. Wir geben daher 3 Tage nach Beendigung der antibiotischen Therapie den üblichen TAB-Impfstoff (Typhoral) jeden morgen 2 Dragees über 9 Tage. Unverträglichkeitserscheinungen wurden bisher nicht beobachtet. Obwohl der Impfstoff nur Antigene von Typhus-, Paratyphus-A und B-Salmonellen enthält, geben wir ihn auch nach Behandlungsabschluß bei Enteritis-Salmonellosen. (s. eigene Fälle 3 und 4).

Raettig impfte Mäuse mit Typhoral und infizierte sie dann mit *Salmonella typhi murium*. Der dadurch bedingte unspezifische Impfschutz konnte im Verlauf der Infektionskrankheit statistisch gesichert werden; er war an der Senkung der Mortalität und einer Verlängerung der Überlebenszeit der Tiere im Vergleich zur nicht geimpften Kontrollgruppe meßbar. Diese unspezifische Schutzwirkung wird natürlich von den homologen Impfung übertroffen; durch orale Immunisierung von Mäusen mit hitzeinaktiviertem Vollantigen von *Salmonella typhi murium* konnte die Mortalität nach Infektion mit dem gleichen Erreger um die Hälfte gesenkt werden. Da homologe Impfstoffe aber nicht zur Verfügung stehen und ihre Herstellung aus den die jeweiligen Krankheit verur-

sachenden Salmonellen für uns nicht möglich war, glauben wir auf den statistisch im Tierversuch nachgewiesenen Immunisierungseffekt nicht verzichten zu können.

Auch hinsichtlich der Impfstoffdosierung haben wir uns an die Erfahrungen Raettigs gehalten. Am wirksamsten erwies sich nach seinen Angaben eine Aufteilung des Impfstoffes auf 5 - 10 Tage. Eine Streuung über einen längeren Zeitraum ergab keinen größeren Effekt. Die einmalige Verabreichung der Gesamtdosis zeigte keinen anhaltenden signifikanten Schutz.

Sofern noch Zweifel an der Immunitäts- Allgemeinreaktion nach oraler Impfstoffgabe vorhanden sein sollten, so darf auf weitere Versuche Raettigs über das Antikörperverhalten bei Infektion von Mäusen nach vorausgegangener homologer oraler Immunisierung verwiesen werden. Man ist sich heute darüber einig, daß auch nach oraler Impfung eine allgemeine Immunitätsreaktion eintritt. Die Theorie Besredkas von der alleinigen zellulären Immunität des Gewebes nach lokaler Antigengabe kann heute nicht mehr vertreten werden.

Zusammenfassung

Als Sanierungsmethoden der Wahl bei Salmonellen- Ausscheidern kommen heute in Frage :

1. antibiotische Behandlung, und zwar nur mit Penicillin oder Ampicillin in hoher Dosierung,
2. chirurgisch-antibiotische Kombinationsbehandlung, und zwar Cholecystektomie in Kombination mit hoher Penicillin- oder Ampicillin-Dosis,
3. orale Immunisierung mit TAB - Impfstoff oder mit homologer Vakzine.

Da die 2 erstgenannten Sanierungsmethoden zwar eine hohe Erfolgsquote aufweisen, die unter 3 genannte noch weiterer Erprobung bedarf, ein 100%iger Erfolg aber bei Sanierung von Dauerausscheidern bisher nicht gewährleistet ist, gilt es, die Entstehung des Ausscheidertums zu verhindern. Dies könnte erreicht werden, wenn man wie folgt vorgeht:

Verzicht auf Chloramphenicol in der Behandlung von akuten Salmonellosen, da unter dieser Behandlung die Ausscheiderquote ansteigt. Stattdessen Behandlung mit Ampicillin in Dosen von 5 - 8 g zum 8. - 10. Tag nach Entfieberung. In der Reconvalescenz, das heißt nach Abschluß der antibiotischen Behandlung, orale Immunisierung mit TAB-Impfstoff oder homologer Vakzine.

Mittels dieser Verfahren dürfte das seuchenhygienisch so bedeutsame Ausscheidertum als ständige Infektionsquelle eingeengt werden können.

Literaturverzeichnis

Aschenbrenner, R: Sanierung von Paratyphus-B-Dauerausscheidern

Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) S: 527

Bamberg, H: Über die Sanierung von Typhus - Dauerausscheidern mit Ampicillin

Med. Welt. 39 (1966) S: 2086 - 2089

Bamberg, H: Weitere Erfahrungen mit der Ampicillinbehandlung von Typhus-Dauerausscheider

Med. Welt. 31 (1968) S: 1716 - 1717

Bingold, K: Typhus abdominalis und Paratyphus in Handb,d,Inn.Med, 4 Aufl. I,Band. I. Teil hrsg. Bergmann b. W. Frey, H. Schwiegk,Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952. S: 1399 - 1519.

Bremkamp, D. R. Holz knecht, P. Lübcke: Ergebnisse bei der Behandlung von Salmonellen-Dauerausscheidern.

Münch.med.Wschr. 108 (1966) S: 2397 - 2402

Bullock, W.E: Ampicillin Therapie of Salmonella carriers: A Summarg of Laboratory and Clinical observations.

Amer, J.med. Sci 246 (1963) S. 42 - 47

Christie, A.B : Ampicillin treatment of
typhoid carriers.

Postgrad. med. J. 40 (1964) S: 84 - 86 .

Creutzfeldt, W. K. Beck, G. Mössner:

Sanierung von Salmonellen. Dauerausscheidern
durch direkte Antibiotika- Injection in die
Gallenblase bei der Laparoskopie.

Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) S: 244 - 246.

Dennig, H : Die Behandlung der entzündlichen
Gallenwegserkrankungen mit Sulfonamiden und
Antibiotika.

Therap.Wo. 14 (1964) S: 943 - 946.

Deutsch, J.: Wo stehen wir heute in der Be -
handlung der Salmonellenausscheider ?

Dtsch. Gesundh.-Wes. 17 (1962) S: 1057 - 1065.

Farid, Z., S. Bassily: Ampicillin intreatment
of salmonella typhi carriers and brucella
melitensis septicämie.

Lancet. 1964/II (1964) 763

Gayer, J., H. Freund: Die Chloramphenicol-
Behandlung typhöser Erkrankungen unter Berück-
sichtigung des Rezidiv-Problems.

Ztschr. Klin.Med. 156 (1960) S: 347 - 361

Germer, W.D.: Klinik und Behandlung der Salmonellosen.

Internist. 4 (1963) S: 441 - 449.

Gerner, G.: Chemotherapie der Gallenwegsinfektionen.

Fortsch. Med. 82 (1964) S: 251 - 254.

Gourlay, R.J., R. Hall: Ampicillin in the Treatment of a Chronic Faecal Excretor of *S. typhosa*.

J.trop. Med. Hyg. 69 (1966) S: 117-119.

Havlik, J., M. Hejzlav, K.Dvorsky, M.Pavoubek: Der Chloramphenicolspiegel in Blut und Galle operierter Bazillenausscheider.

Zbl.Bakt. Abt. I.Orig. 186 (1962) S: 116-125.

Höring, F.O. : Klinische Infektionslehre. Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten.

Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962) S: 17 - 22 und 43 - 44.

Humbert, R.: Diagnostik und Therapie der Salmonellen-Dauerausscheider.

Dtsch. med. Wschr. 84 (1959) S: 742 - 752.

Jersild, T. , E. Weukirch, J. Raun, K. Riwerth-Eriksen, S. Tulinius:

Typhoid Carriers Treated With High Dosages of Penicillin

Antib. Med. 6 (1959) S: 292 - 294

Klose, F., H. Knothe, H.H. Staack:

Behandlungsergebnisse bei Typhus - und Paratyphusausscheidern mit hohen Penicillindosen.

Dtsch. med. Wschr. 87 (1962) S: 292 - 296

Knothe, H.: Bakterizidietherapie bei Salmonella-Dauerausscheidern.

in: Chemotherapie, hrsg.v. Dennig, H., Stuttgart (1964) S: 383 - 385

Knothe, H.: Penicillin bei der Sanierung von Salmonella- Dauerausscheidern.

Ther. Ber. 36 (1964) S: 114 - 117

Knothe, H.: Die Salmonellosen.

Ärztl. Prax. 17 (1965) S: 2388 - 2392

Knothe , H.: Antibiotische Therapie bei Salmonelleninfektionen der Gallenwege.

Ärztl. Prax. 19 (1967) S: 1333 - 1335

Marcuse, K., B. Henze, H.D. Pohle:

Das Vorkommen von Salmonellen in West-Berlin, II. Mitteilung: Epidemiologisch-soziologische Untersuchungen über das Vorkommen der Enteritis-Salmonellen in den Jahren 1955 - 1957

Zbl.Bakt.Abtlg. I.Orig. 180 (1960) S: 478-492

Mollowitz, G.: Sanierung von Typhus-und Paratyphus- Dauerausscheidern durch Cholecystektomie und hohe Penicillindosen.

Chirurg. 32 (1961) S: 467 - 469

Monauni, J.: Über den posttyphösen Abszeß.

Wien. klin. Wschr. 75 (1963) 700 - 701.

Münnich, D.: Beiträge zur Frage der Typhusbazillen- Dauerausscheider mit besonderer Hinsicht auf die mit Chloramphenicol behandelten Typhuskranken.

Zschr. ges.inn.Med. 17 (1962) S: 424 - 431.

Münnich, D.: Untersuchungen bei Typhus-Bazillen-Dauerausscheidern.

Zschr.ges.inn. Med. 17 (1962) S: 1013 -1020

Münnich, D., I. Bèkesi, F. Uri.:

Langfristige, parenterale(i.M.) Ampicillin-und orale Probenecid-Behandlung der Typhus-Bakterien-Dauerausscheider.

Chemotherapia 10 (1965/66) S: 253 - 266.

Naumann, P.: Sanierung der Typhusdauerausscheidern.

Dtsch. med. Wschr. 88 (1963) S: 927 - 928

Naumann, P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin.

Dtsch. med. Wschr. 90 (1965) S: 1085-1092.

Naumann, P.: Zur Bakteriologie und Chemotherapie der Salmonella-Dauerausscheidern.
Dtsch.med. Wschr. 109 (1967) S: 2272-2273

Perkins, J.C., R.L. Devetski, H.F. Dowling:
Ampicillin in the treatment of salmonella carriers
Report of six cases and summery of the literature.
Arch. intern. Med. 118 (1966) S: 528 - 533.

Raettig, H: Therapie und Prophylaxe der Salmonella- Ausscheidung durch orale Immunisierung.
Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 205 (1967) S: 439-442.

Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. I. Mitteilung:
Der Grundversuch zur Schutzimpfung der Maus gegen eine Enteritis-Infektion.
Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 198 (1964) S:398-410.

Raettig, H.:Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. II. Mitteilung: Experimente zur unspezifischen Schutzimpfung bei der Enteritis-Infektion der Maus.
Zbl. Bakt. Abt. I. Orig. 197 (1965) S:368-388.

Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen. III.Mitteilung: Dosierung und Impfrhythmus bei der spezifischen Impfung der Maus gegen Salmonellen-Enteritis.
Zbl.Bakt.Abt. I.Orig. 203 (1967) S:478-491.

Raettig, H.: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen

IV. Mitteilung: Serumantikörper der Maus nach spezifischer Impfung gegen Salmonellen-Enteritis.

Zbl.Bakt. Abt. I.Orig. 204 (1967) S:221-231

Raettig, H., B. Lietz: Orale Immunisierung mit nicht vermehrungsfähigen Mikroorganismen oder ihren Antigenen.

V. Mitteilung: Tierversuche zur Schutzimpfung gegen Dyspepsiecoli-Infektion.

Zbl. Bakt. Abt. I.Orig. 204 (1967) S:543-554.

Rische, H., K. Rohne : Experimenteller Beitrag über Mischkulturen bei Salmonellen.

Zbl. Bakt. Abt. I.Orig. 180 (1960) S:492-502.

Schlossberger, H., J. Eckart: Allgemeine Epidemiologie in Handbuch der Inneren Medizin, I.Teil, 4. Aufl., hrsg.v. Bergmann,G., W.Frey, H. Schwiegk, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1952) S: 1 - 89.

Simon, H. I., R.C. Miller: Ampicillin treatment of typhoid carriers.

Clin.Res. 14 (1977) S: 173

Stewart, G.T., P.M. Harrison: Excretion and Re-Excretion of A Broad-Spectrum Penicillin in Bile. Brit. J.Pharmacd. 17 (1961) S: 414-419).

Troy, P.; Ampicillin for typhoid carriers.

Brit. Med. J. 2 (1964) S: 756.

Walter, A.M., L. Heilmeyer:

Antibiotika-Fiebel.

Stuttgart 1969, S 198-205

Walter, T.: Ampicillin in der Sanierung der
Typhus und Paratyphusbazillendauerausscheider.

Zbl. Bakt.AbtI. I. Orig. 202 (1967)

S: 431 - 436.

Whitby, I.M.E.: Ampicillin-Behandlung von
Salmonella-typhi- Ausscheidern.

Lancet 2 (1964) S: 71-72.

Lebenslauf

Am 23.8.1937 wurde ich als Sohn des Beamten Belo. Toth und seiner Frau Margit Toth, geb.Zsolnay in Nötincs/Ungarn geboren.

Nach Beendigung der Volksschule besuchte ich das humanistische Gymnasium „Madach Imre“ in Budapest, wo ich 1956 das Abitur erfolgreich bestand.

Das begonnene Studium auf der veterinär medizinischen Hochschule in Budapest wurde durch die Oktober Revolution in Ungarn abgebrochen. Ich mußte anschließend aus Ungarn flüchten. In der Bundesrepublik Deutschland bekam ich politisches Asyl, dort wurde mir das Medizinstudium an der Universität Hamburg ermöglicht. Hier bestand ich das medizinische Staatsexamen im November 1963.

Nach abgeleiteter Medizinalassistentenzeit in Hamburg, -Flensburg und Wissen, begann ich meine internistische Weiterbildung auf der Inneren Abteilung des St. Antonius- Krankenhauses(Chefarzt: Dr. med. J. Schröder)und beendete die Weiterbildung in der Medizinischen Klinik des Kreiskrankenhauses Waldbröl(Chefarzt: Prof. Dr. med. Friederici.)

Seit 1962 bin ich verheiratet und habe drei Kinder. Die deutsche Staatsangehörigkeit erlangte ich 1968.

